

**Dialog eLink: Order File History****Hair growth promoting compsn. - contains minoxidil soln. and solvent for human sebum****Patent Assignee:** HATZENBUHLER D A; UPJOHN CO**Inventors:** BROWNE J E; HATZENBUHL D A; HATZENBUHLER D A; PENA L E**Patent Family (11 patents, 18 countries)**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
WO 1988001502	A	19880310	WO 1987US2168	A	19870902	198811	B
AU 198779617	A	19880324				198825	E
NO 198801893	A	19880718				198834	E
DK 198802415	A	19880504				198844	E
EP 315648	A	19890517	EP 1987905890	A	19870902	198920	E
FI 198901043	A	19890303				198940	E
JP 1503784	W	19891221	JP 1987505492	A	19870902	199006	E
EP 315648	B	19920401	EP 1987905890	A	19870902	199214	E
DE 3778027	G	19920507				199220	E
NO 173685	B	19931011	WO 1987US2168	A	19870902	199346	E
			NO 19881893	A		19880429	
FI 91933	B	19940531	WO 1987US2168	A	19870902	199424	E
			FI 19891043	A	19890303		

**Priority Application Number (Number Kind Date):** US 1986904146 A 19860905**Patent Details**

Patent Number	Kind	Language	Pages	Drawings	Filing Notes
WO 1988001502	A	EN	12	0	
National Designated States,Original	AU DK FI JP KR NO US				
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE				
EP 315648	A	EN			
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE				

EP 315648	B	EN	8	
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE			
NO 173685	B	NO		PCT Application WO 1987US2168
FI 91933	B	FI		Previously issued patent NO 8801893

**Alerting Abstract:** WO A

Topical hair growth compsn. comprises (a) minoxidil (I), (b) a solvent for (I), (c) a non-polar solvent to bring the polarity of the compsn. to about the same as human sebum and (d) a cosolvent having a polarity between that of solvents (b) and (c) which enhances the delivery of (I) through the stratum corneum yet in an amt. which does not cause irritation.

The solvent for (I) is propylene glycol, the cosolvent is a mixt. of oleyl alcohol and isopropanol and the non-polar cosolvent is a volatile silicone oil.

USE - The compsn. stimulates hair growth.

**International Classification (Additional/Secondary):** A61K-007/06**International Patent Classification**

IPC	Level	Value	Position	Status	Version
A61K-0008/00	A	I	F	R	20060101
A61K-0008/34	A	I	L	R	20060101
A61K-0008/49	A	I		R	20060101
A61K-0008/89	A	I	L	R	20060101
A61K-0008/891	A	I	L	R	20060101
A61Q-0005/00	A	I	L	R	20060101
A61Q-0007/00	A	I		R	20060101
A61K-0008/00	C	I	F	R	20060101

A61K-0008/30	C	I	R	20060101	
A61K-0008/72	C	I	L	R	20060101
A61Q-0005/00	C	I	L	R	20060101
A61Q-0007/00	C	I		R	20060101

### Original Publication Data by Authority

#### Australia

Publication Number: AU 198779617 A (Update 198825 E)

Publication Date: 19880324

Language: EN

Priority: US 1986904146 A 19860905

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34

(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/91

(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00

(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

#### Germany

Publication Number: DE 3778027 G (Update 199220 E)

Publication Date: 19920507

Assignee: UPJOHN CO (UPJO)

Language: DE

Priority: US 1986904146 A 19860905

Original IPC: A61K-7/06(B)

Current IPC: A61K-7/06(B)

#### Denmark

Publication Number: DK 198802415 A (Update 198844 E)

Publication Date: 19880504

Language: DA

Priority: US 1986904146 A 19860905

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34

(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/91

(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00

(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

#### European Patent Office

Publication Number: EP 315648 A (Update 198920 E)

Publication Date: 19890517

\*\*SEBUM LOSENDE, NICHT WASSRIGE MINOXIDIL-FORMULIERUNG SEBUM-DISSOLVING NONAQUEOUS MINOXIDIL FORMULATION COMPOSITION DE MINOXYDILE NON AQUEUSE DE DISSOLUTION DU SEBUM\*\*

Assignee: THE UPJOHN COMPANY, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, US

Inventor: HATZENBUHLER, Douglas, A., 2726 Bronson Circle, Kalamazoo, MI 49008, US  
BROWNE, Jeffrey, Edward, 7504 Thrasher Lane, Kalamazoo, MI 49002, US PENA, Lorraine, Elisabeth, 1804 Cambridge Drive, Kalamazoo, MI 49001, US  
Agent: Perry, Robert Edward et al, GILL JENNINGS EVERY 53-64 Chancery Lane, London WC2A 1HN, GB

Language: EN

Application: EP 1987905890 A 19870902 (Local application)

Priority: US 1986904146 A 19860905

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

Original IPC: A61K-7/06

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/91  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Original Abstract: Novel topical formulations of minoxidil comprising minoxidil; a solvent for minoxidil; a non-polar solvent which renders the formulation approximately the same polarity as human sebum; and a cosolvent which enhances the delivery of minoxidil through the stratum corneum. |EP 315648 B (Update 199214 E)

Publication Date: 19920401

\*\*SEBUM LOSENDE, NICHT-WASSRIGE MINOXIDIL-FORMULIERUNG SEBUM-DISSOLVING NONAQUEOUS MINOXIDIL FORMULATION COMPOSITION DE MINOXYDILE NON AQUEUSE DE DISSOLUTION DU SEBUM\*\*

Assignee: THE UPJOHN COMPANY, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, US (UPJO)

Inventor: HATZENBUHLER, Douglas, A., 2726 Bronson Circle, Kalamazoo, MI 49008, US  
BROWNE, Jeffrey, Edward, 7504 Thrasher Lane, Kalamazoo, MI 49002, US PENA, Lorraine, Elisabeth, 1804 Cambridge Drive, Kalamazoo, MI 49001, US

Agent: Perry, Robert Edward et al, GILL JENNINGS EVERY 53-64 Chancery Lane, London WC2A 1HN, GB

Language: EN (8 pages)

Application: EP 1987905890 A 19870902 (Local application)

Priority: US 1986904146 A 19860905

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Original IPC: A61K-7/06

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/91  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Claim: 1. Nicht-waessrige, nicht-Haut-irritierende, topische Haarwachstumszusammensetzung, welche einen Hildebrand-Loeslichkeitsskoeffizienten von 7 bis 8 aufweist und welche (a) Minoxidil; (b) ein Loesungsmittel, welches Minoxidil loesen kann; (c) ein Silikonol, welches einen Hildebrand-Loeslichkeitsskoeffizienten von 6 bis 14 aufweist, und \* (d) ein Kolloesungsmittel, welches eine Polaritaet besitzt, welche zw ischen jener des Loesungsmittels und jener des Silikonols liegt und welche die Abgabe von Minoxidil durch die Hornhautschicht beschleunigt, enthaelt. 1. A non-aqueous, non-skin-irritative topical hair growth composition which has a Hildebrand solubility coefficient of 7 to 8, and which comprises: (a) minoxidil; (b) a solvent capable of dissolving minoxidil; (c) a silicone oil

having a Hildebrand solubility coefficient of 6 to 14; and \* (d) a cosolvent having a polarity between that of the solvent and the silicone oil, and which enhances the delivery of minoxidil through the stratum corneum.

### Finland

Publication Number: FI 198901043 A (Update 198940 E)

Publication Date: 19890303

Language: FI

Priority: US 1986904146 A 19860905

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)|FI 91933 B (Update 199424 E)

Publication Date: 19940531

Assignee: UPJOHN CO (UPJO)

Inventor: HATZENBUHLER D A BROWNE J E PENA L E

Language: FI

Application: WO 1987US2168 A 19870902 (PCT Application) FI 19891043 A 19890303 (Local application)

Priority: US 1986904146 A 19860905

Related Publication: FI 8901043 A (Previously issued patent)

Original IPC: A61K-7/06(A) A61K-31/505(B)

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

### Japan

Publication Number: JP 1503784 W (Update 199006 E)

Publication Date: 19891221

Language: JA

Application: JP 1987505492 A 19870902 (Local application)

Priority: US 1986904146 A 19860905

### Norway

Publication Number: NO 173685 B (Update 199346 E)

Publication Date: 19931011

Assignee: UPJOHN CO (UPJO)

Inventor: HATZENBUHLER D A BROWNE J E PENA L E

Language: NO

Application: WO 1987US2168 A 19870902 (PCT Application) NO 19881893 A 19880429 (Local application)

Priority: US 1986904146 A 19860905

Related Publication: NO 8801893 A (Previously issued patent)

Original IPC: A61K-7/06(A)

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)|NO 198801893 A (Update 198834 E)

Publication Date: 19880718

Language: NO

Priority: US 1986904146 A 19860905

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

## WIPO

Publication Number: WO 1988001502 A (Update 198811 B)

Publication Date: 19880310

\*\*SEBUM-DISSOLVING NONAQUEOUS MINOXIDIL FORMULATION\*\*

Assignee: THE UPJOHN COMPANY, US (UPIO) HATZENBUHLER D A (HATZ-I)

Inventor: HATZENBUHLER, DOUGLAS, A., US BROWNE, JEFFREY, EDWARD, US PENA, LORRAINE, ELISABETH, US

Language: EN (12 pages, 0 drawings)

Application: WO 1987US2168 A 19870902 (Local application)

Priority: US 1986904146 A 19860905

Designated States: (National Original) AU DK FI JP KR NO US (Regional Original) AT BE CH DE FR

GB IT LU NL SE

Original IPC: A61K-7/06

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Original Abstract: Novel topical formulations of minoxidil comprising minoxidil; a solvent for minoxidil; a non-polar solvent which renders the formulation approximately the same polarity as human sebum; and a cosolvent which enhances the delivery of minoxidil through the stratum corneum.

## Derwent World Patents Index

© 2008 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 4618544

## ⑫ 公表特許公報 (A)

平1-503784

⑬ 公表 平成1年(1989)12月21日

⑭ Int. CL. A 61 K 7/06

地区記号

府内整理番号  
8314-4C審査請求  
未請求  
予偏審査請求  
有

部門(区分) 3 (2)

(全 6 頁)

## ⑮ 発明の名称 皮膚を溶解する非水性ミノキシジル処方

⑯ 特 願 昭62-505492

⑭ 請文提出日 平1(1989)2月3日

⑯ ⑯ 出 願 昭62(1987)9月2日

⑮ 国際出願 PCT/US87/02168

⑯ 国際公開番号 WO88/01502

⑯ 国際公開日 昭63(1988)3月10日

優先権主張 ⑯ 1986年9月5日 @米国(US)⑯ 904,146

⑯ 発明者 ハツエンブラー, ダグラス・エイ

アメリカ合衆国ミシガン州49008、カラマズー、ブロンソン・サークル2725番

⑯ 発明者 ブラウン, ジエフリー・エドワード

アメリカ合衆国ミシガン州49002、カラマズー、スラッシュヤー・レーン7504番

⑯ 出願人 ジ・アップジョン・カンパニー

アメリカ合衆国ミシガン州49001、カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート301番

⑯ 代理人 弁理士 青山 信 外1名

⑯ 指定国 A T (広域特許), A U, B E (広域特許), C H (広域特許), D E (広域特許), D K, F I, F R (広域特許), G B (広域特許), I T (広域特許), J P, K R, L U (広域特許), N L (広域特許), N O, S E (広域特許), U S

最終頁に続く

## 請求の範囲

コールが約0～約2.0容積%／%であり、およびイソプロパノール

が約1.0～約2.7容積%である請求項2記載の組成物。

## 1. (a)ミノキシジル:

(b)ミノキシジルを溶解できる溶媒;

## 4. 以下の割合を有する処方:

(c)全处方物の極性をヒト皮脂とほぼ同じとする非極性溶媒;

組成	プロピレン	オレイル	イソプロ	揮発性
	グリコール	アルコール	パノール	シリコン
(a)	2.5	1.5	2.7	3.3
(b)	1.5	7.5	2.5	5.2.3
(c)	1.2	6	2.5	5.7

および

(d)角質層を通過してのミノキシジルの移動を促進するミノ

よりなる群から選択される請求項5記載の組成物。
-------------------------

キシジルを溶解できる該溶媒および該非極性溶媒の極性の中間の性

性を有する共溶媒よりも、該共溶媒が皮膚刺激をひき起こすに至

らない量であることを特徴とする局所用毛髪成長組成物。

## 5. 以下の割合を有する組成物:

2. ミノキシジルを溶解できる該溶媒がプロピレングリコールで

組成	濃度	濃度	濃度	他の組成
	プロピレン	オレイル	D C 3 4 4	
1	25%	25%	50%	0
2	20%	30%	50%	0
3	20%	28%	50%	0

あり、該共溶媒がオレイルアルコールおよびイソプロパノールの混

合物であって、該非極性共溶媒が揮発性シリコン油である請求項1

記載の組成物。

3. ミノキシジル濃度が約1.0～約2.5容積%であり、プロ

4	28%	25%	35%	0
5	21.5%	22.5%	55%	0

ビレングリコールが約1.2～約2.5容積%であり、オレイルアル

6	15%	15%	10%	0	明細書
7	20%	21%	10%	0	皮脂を溶解する非水性ミノキシジル局方
8	25%	15%	16%	1	
9	25%	20%	55%	0	記載
10	15%	30%	45%	10% Pro-10*	本願は新規な物(Composition of matter)を提供するものである。
11	12.5%	25%	57.5%	5% Pro-10*	さらに詳しくは、本願は公知医薬品の新しい局方を提供する
12	25%	10%	65%	0	ものである。さらには詳しく述べれば、本願は皮脂、毛髪を包む油を
13	15%	7.5%	17.5%	0	溶解するミノキシジルを含有する局所用組成物を提供し、外用皮膚薬、角質層に浸透させる方法を提供するものである。

\*Pro-10=安定性を改良するために最初のエマルジョンに添加したプロセチル(*proctetyl*)=1.0(プロビレンセチルエーテル)界面活性剤:

よりなる群から選択される請求項2記載の組成物。

#### 皮脂を溶解する非水性ミノキシジル局方

本願は新規な物(Composition of matter)を提供するものである。さらに詳しくは、本願は公知医薬品の新しい局方を提供するものである。さらには詳しく述べれば、本願は皮脂、毛髪を包む油を溶解するミノキシジルを含有する局所用組成物を提供し、外用皮膚薬、角質層に浸透させる方法を提供するものである。

ミノキシジルはよく知られた医薬化合物である。それは高血圧の治療用ロニテン(**LONITEN**<sup>®</sup>)軟中の活性成分としてジ・アップジョン(**The Upjohn**社)により販売されている。それは、また、発がんの治療のための局所用組成物としても有用である。この目的のために本化合物の構造および使用は米国特許第4 1 3 9 8 1 9号および第4 5 9 6 8 1 2号に記載されている。この化合物は患者、投げの程度、投与量、および局所用組成物の性質に応じて毛髪成長目

約について種々の効果を有する。現在、局所用ミノキシジルはポリエチレングリコール、エタノールおよび水を含有する組成物で投与される。

#### 毛髪の開元

米国特許第4 1 3 9 6 1 9号は軟膏、ローション、ペースト、ゲリー、スプレー、およびエアロゾルより選択される組体を含有する局所用ミノキシジル組成物を開示している。また、米国特許第4 5 9 6 8 1 2号はミノキシジルの局所用組成物を開示している。クーパー(**Cooper**)、ジャーナル・オブ・ファルマシューティカル・サイエンス(**J. Pharm. Sci.**)、73:1153(1984)はある種の医薬化合物の皮膚輸送を記載している。

#### 発明の要約

本発明は特に:

(1)(a)ミノキシジル;

(b)ミノキシジルを溶解できる脂媒;

(c)基物物をヒト皮膚とはほとんど同じ性質とする非極性脂媒;

および

(d)角質層を通過するミノキシジルの移動を促進するミノキシジルを溶解できる脂媒および該脂媒の間の性質を有する共溶媒よりなり、該共溶媒が皮膚を剥離するに至らない量であることを特徴とする局所用毛髪成長組成物を提供するものである。

かくして、本発明は改良された効果を有する非水性局所用ミノキシジル局方を提供するものである。

ミノキシジルとは米国特許第4 1 3 9 6 1 9号、および第4 5 9 6 8 1 2号に記載されている如く、2,4-ビペリミジンジアミン、6-(1-ビペリジニル)-3-オキシド、同族体ならびにその塩を意味し、該特許をここに参照のために記載する。

ミノキシジルについての適切な脂媒はプロビレングリコール、1,3-ブチレンジオール、ポリエチレングリコール2 000(P E G 2 000)、ポリニチレンジコール4 000(P E G 4 000)、イソプロパノール、エタノール、メタノール、1,5ペンタンジオール、1,2,6-トリヒドロキシヘキサン、1,7-ヘプタンジオール、1,

特表平1-503784(3)

4ブランジオールおよびN-メチルピロリドンならびに類縁化合物を組合す(例えば、ジャーナル・オブ・ファルマシー・アンド・ファルマコロジー(J. Pharm. Pharmacol.)、37:298~504(1985)参照)。

適当な非吸収性樹脂は以下の揮発性シリコン油:ダウ・コーニング(Dow Corning)-344液体;ダウ・コーニング(Dow Corning)-345液体;ユニオン・カーバイド(Union Carbide)-V.S.7207;ユニオン・カーバイド(Union Carbide)-V.S.7158;およびユニオン・カーバイド(Union Carbide)-V.S.7349、ならびに以下の不揮発性(もしくは低揮発性)シリコン油:ダウ・コーニング(Dow Corning)-各種粘度の2.000液体;およびユニオン・カーバイド(Union Carbide)-各種粘度のし-45液体の組合せシリコン油を組合す。

適当な共溶媒/浸透促進剤はブタノール、ヘキサノール、オクタノール、デカノール、ドデカノールおよびオレイルアルコールの組合せアルコール;イソプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、トリ

吐はオレイルアルコールによって生じた粘性をいくぶん減少させる。エタノールをこれらのビヒクル用の化学的「真」がより少ない共溶媒として用いることもできるが、エタノールはイソプロパノールよりも高い濃度5~10%で存在させなければならず、得られたビヒクルは皮膚を可溶化するのに開程度に効果的ではない。

皮膚は毛髪に存在する皮脂から遊出される比較的非吸収性物質である。毛髪成長を刺激するには、周所用ミノキシジル処方を皮膚に命中させるのが望ましい。ヒト皮脂と浸透性の本組成物はこの目的を達成する。

ヒルデブランド(Hildebrand)溶解度数(HSC)(バウグン(Vaughn)、ジャーナル・オブ・ザ・ソサイエティ・オブ・コズメティック・ケミストツ(J. Soc. Cosmet. Chem.)、36:319~333(9月/8月1985年)参照)を用いて、非吸収性樹脂と上り粘度のミノキシジル樹脂との間のヒルデブランド溶解度数を有する皮脂浸透剤と組み合せて低(すなわち、非吸収性)ヒルデブランド溶解度数の皮脂可溶化剤を用いる浸透性ビヒクルを特徴づける。

エテルアミン、トリエタノールアミンおよびエチレンジアミンの組合せアミン;オレイン酸、リノール酸およびノレン酸の組合せカルボン酸;セバチン酸ジチル、フタル酸ジチル、安息香酸チルおよびカプロン酸エチルの組合せエステル;ならびにアゾン(AZONE®)、N-メチルピロリドン、脂肪族環および環素の組合せのものを組合す。オレイルアルコールが好ましい共溶媒である。

成分の混和性を補助するには、好ましくはミノキシジル樹脂および非吸収性樹脂オレイルアルコールとの間の粘性を有する共溶媒に対してさらにも共溶媒を添加する。かくして、オレイルアルコール、好ましい浸透促進剤および共溶媒については、イソプロパノールが揮発性シリコン(例えば、ダウ・コーニング(Dow Corning)344液体)との組合せ溶媒を作る好ましい追加共溶媒である。イソプロパノールは1.6~2.7%の範囲で用い、注目するすべての混合物の單一相溶液を作る。これらの処方においてはイソプロパノールの添加以前に用いられていたよりも少量のオレイルアルコールを混和性溶媒を作るのに用いる必要があるので、イソプロパノールの揮発

得られたビヒクルはヒト皮脂に近いヒルデブランド溶解度数を有し、頭皮上の全量皮脂を完全に可溶化できる。現在用いられているミノキシジル用のより粘度のビヒクルはこの量の皮脂を可溶化できない。合成(もしくは人工)皮脂の組成物に基づき、皮脂についてのヒルデブランド(HSC)溶解度数は約7または8 $\text{cal}^{\frac{1}{2}}\text{cm}^{-2}$ である。ミノキシジルは1.4のHSCを有するプロビレングリコールにおいて最高の溶解性を示す。混和性(2種またはそれ以上の液体をすべての割合で混ぜる能力)は典型的には2単位の差が存在する場合にこの尺度で示される。従って、ビヒクルのHSCを純プロビレングリコールのHSCから低下させて皮脂の2とするためには、皮脂のHSCよりも小さいHSCを有する溶媒を選択しなければならない。最も適当な溶媒の1つは約5.8~5.9のHSCを有する揮発性シリコン油である。シリコン油は純じてプロビレングリコールとは混和しないので、二者を混和性とするには共溶媒を加える必要がある。この共溶媒は6および14間のHSVのみを育すことができるが、中間点(約1.0)では最小量の共溶媒を必要とし、かくして好ま

しい。

先行技術専ら方(例えば、プロビレンジリコール／エタノール／水)

においてはミノキシジルは皮膚を遮って十分には吸収されない。かくして、皮膚透過を促進しながらビシリコン油とプロビレンジリコールとを混和可性とするビヒカル成分の添加が望ましい。最も肝生しいのはHSC-Dを有するオレイルアルコールである。専一相(すなはち、溶液)専方をこれらの物質から調製することができる。

従前のミノキシジル専方は頗良上の報告された量の皮膚を溶解させないが、このビヒカルは皮膚上の皮脂を完全に可溶化できる。

皮膚透過の目的では、専方により少量のオレイルアルコールを有するのが望ましい(例えば、プロビレンジリコールに対するオレイルアルコールの割合が約1:1)。しかし、1:1の割合においては該専方は混和性でない。(1:1オレイルアルコール:プロビレンジリコールにおける)單一相系は、いくらかの不揮発性シリコン油(例えば、ダウ・コーニング(Dow Corning)200(液体)および界面活性剤(例えば、ユニオン・カーバイド(Union Carbide)

シリウエット(SILWELL)I-77)を添加することによって調製できる。

さらに、高濃度のオレイルアルコールは皮膚を剥離する。かくして、全溶液の約1.0~約4.0%の濃度のオレイルアルコールが好ましい。かくして、化粧品の許容性について、粗粒物が油っぽい感じが少なくなるように約2.0%以下のオレイルアルコールを用いるのがより好ましい。

成分の好ましい割合は以下のとおりである:

*in vitro*皮膚データに基づき、ミノキシジルの濃度は約1.0%~2.0%とすべきであり;プロビレンジリコールの濃度は約1.2%~2.5%とすべきであり;およびオレイルアルコールの濃度は約6%~20%とすべきである。実験例2により理解される如く、これらのビヒカルは、*in vitro* 2%ミノキシジル専方(2.0%プロビレンジリコール/6.0%エタノール/2.0%水)との同程度から約1.0%大きい稀溶液の範囲であるミノキシジルのヒト皮膚輸送レベルを*in vitro*にて示せる。

専用とミノキシジル症疾の使用は通常の被服の医者および皮膚病学者によく知られている。また、この使用は米国特許第4,139,619号および第4,596,812号に記載されており、参照のためここに挙げる。

#### 好ましい実施例の範囲

本発明は以下の実施例によってさらに十分に理解されるであろう。

#### 実施例1

以下の方法により以下の専方を調製する。

#### 方法

(工程1)プロビレンジリコールを計量し、適当な容器に加える。  
(工程2)水浴を用いてプロビレンジリコールを50°~58°まで加熱し、温度が要求される範囲に達したら10~15分間加熱する。  
(工程3)ミノキシジルを計量し、急速に混合しながら加熱したプロビレンジリコールにゆっくり添加する。ミノキシジルが完全に溶解するまで混合を続ける(約3.0~4.0分間)。水浴を用いて温度を52°~58°Cに維持する。  
(工程4)ミノキシジループロビレン

ジリコール溶液を室温まで冷却する(約25°C)。  
(工程5)オレイルアルコールを計量し、冷却した工程4の溶液に添加し、1分間混合する。  
(工程6)プロセチル(proctetyl)-1.0を添加する場合は、それは工程5の混合物に添加し、この時点で1分間混合する。  
(工程7)前記混合物にダウ・コーニング(Dow Corning)344を加え、均一な混合物が得られるまで5~10分間混合する。

専方1 每秒ミノキシジル(溶液を得るために~9.0g/粒

#### プロビレンジリコール

プロビレンジリコール 1.5%

オレイルアルコール U.S.P. 1.5%

ダウ・コーニング344 7.0%

#### (揮発性シリコン油)

専方2 每秒ミノキシジル(~9.0g/粒)プロビレンジリコール

プロビレンジリコール 1.5%

オレイルアルコール U.S.P. 3.0%

プロセチル(proctetyl)-1.0 (PEG 10セチル) 1.0%

特表平1-503784(5)

エーテル)	高(～12×)	2.5	1.5	2.7	3.3
P E G 1 0 セチルエーテル	中(～4×)	1.5	7.5	2.5	5.2.5
ダウ・コーニング344	4.5%	低(～1.5×)	1.2	6	2.5
<u>試験3</u> 粘弾ミノキシジルU S P (～9.0 g/100g)プロビレングリ					
コール)					
プロビレングリコールU S P	12.5%				
オレイルアルコール	2.5%				
プロセチル(proctetyl)-1.0	1.0%				
ダウ・コーニング344	5.2.5%				
<u>実験2</u>					
前記仕様、および当該分野で公知の技術に基づき、本発明のすべての組成物を調製する。3種の代表的なミノキシジルの非水粘弾方を調製し、以下の如くにそれらの経皮特性が特徴づけられた：					
ビヒクル 組成(容積%)					
組成	プロビレン オレイル <u>1 P A</u> 搾出性				
ミノキシジル	グリコール アルコール シリコン				

べて毛囊中の皮脂への薬剤移動において約6倍増加したことを示す。

標準粘弾方には毛囊内外における量間に実質的に差異を有しない。ヒト in vivo経皮剥離テストは、この組成物について、最小非吸収性皮剥離を示す。

#### 実験3

これまでの実施例の方法、および当該分野における公知技術を用いて、以下の組成物を調製する(すべての濃度は容積パーセント(容積%である))。

\*ビヒクル粘弾は接着ビヒクルについてヒト解剖用皮膚を通過するミノキシジルの剥離した最高点(1時間)粘液消臭剤を同一の皮膚片

の一部についての測定した「標準」粘液消臭剤を同一の皮膚片

グリコール/6.0%エタノール/2.0%水の最高点ミノキシジル

粘液を除した比として定義される。

これらの各粘弾におけるミノキシジルの量は、高粘弾について2.5%、中粘弾について1.5%および低粘弾ビヒクルについて1.1%であり、一方黒ビヒクルは2.0%ミノキシジルを含有する。

マカク黒毛尾における薬剤分布のオートラジオグラフィー測定は、2.0%プロビレングリコール、2.0%オレイルアルコール、1.6%イソプロパノール、および0.4%揮発性シリコンを含有する粘弾方が皮膚への距離が等しい毛囊から離れたところの薬剤含有量に比

第1表

非水粘ミノキシジル粘方				
粘度 仕方	濃度 プロビレン グリコール	濃度 オレイル アルコール	濃度 D C 244 シリコン油	他の組成
1	25%	25%	55%	0
2	25%	35%	50%	0
3	10%	25%	65%	0
4	25%	25%	55%	0
5	22.5%	22.5%	55%	0
6	15%	25%	60%	0
7	30%	20%	50%	0
8	25%	15%	60%	0
9	25%	25%	55%	0
10	15%	35%	45%	10% Pro-10%
11	12.5%	25%	57.5%	5% Pro-10%
12	25%	10%	65%	0
13	15%	7.5%	77.5%	0

\*Pro-10=安定性を改良するために最初のエマルジョンに添加したプロセチル(proctetyl)-1.0(プロビレンセチルエーテル界面活性剤)。

## 国際調査報告

US 5702168

SA 18604

1. CLASSIFICATION OF INVENTION		International Application No. 2CT/US 17/02168
A. Classification of Invention: <i>Process for preparing a polymer containing poly(ethylene oxide) and poly(ethylene propylene) and its use</i>		
IPC 5: A 61 K 7/06		
5. PAPER WATCHES		
6. DESIGNATION OF INVENTION		
7. INVENTOR'S NAME		
8. DOCUMENTS SUBMITTED WITH THE APPLICATION		
9. DOCUMENTS REFERRED TO AS RELEVANT		
10. CERTIFICATE		
11. SIGNATURE		

Priority document and its serial number	Priority date	Priority family number	Priority date and place
WO-A- 8554577	24-10-85	EP-A- 0177161	16-04-86 SA
US-A- 4598612	24-09-85	US-A- 4139619	13-02-79
US-A- 2643375			Name

For more details about this patent see Official Journal of the European Patent Office, No. 19/85

第1頁の続き

②発明者 ベナ, ローレイン・エリザベス

アメリカ合衆国ミシガン州49001、カラマズー、ケンブリッジ・ド  
ライブ1804番

平成 6.2.18 発行  
手続補正書

平成 5年 6月18日

特許法第17条第1項又は第17条の2の規定  
による補正の掲載

昭和62年特許願第505492号(特表平 1-503784号、平成 1年12月21日発行公表特許公報)については特許法第17条第1項又は第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。

Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	厅内整理番号
A61K 7/06		8815-4C

7. 補正の内容

(1) 明細書第2頁下から8行へ第3頁第5行、「(1) (a)……(中略)…  
…組成物」とあるを以下に記載と替し替える。

「(1) (a) ミノキシジル;

(b) ミノキシジルを溶解できる溶媒;

(c) 非水溶性溶媒; および

(d) 内薬剤を溶解してのミノキシジルの移動を促進するミノキシジルを溶解できる高分子および低分子溶媒の中間の極性を有する共通媒となりなるヒト皮膚とはほとんど同じ極性を有する非水性で皮膚を剥離しない高分子毛髪成長組成物」

(2) 同書第4頁5行、第4頁下から7行、第4頁下から4行、第5頁下から6行、第7頁下から5~下から4行、第7頁下から6行、第8頁下から3~下から2行、および第1頁下から5行、各々、「シリコン」とあるを、各々、「シリコーン」と補正する。

(3) 同書第12頁5行、「シリコン」とあるを「シリコーン」と補正する。

(4) 同書第15頁5行、「シリコーン」とあるを「シリコーン」と補正する。

(5) 請求の範囲を別紙の通り補正する。

以上

特許庁長官印

1. 事件の表示

昭和62年 特許願 第505492号

2. 発明の名称

皮膚を溶解する非水性ミノキシジル組成物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名前 ジ・アップジョン・カンパニー

4. 代理人

住所 〒540 大阪府大阪市中央区北堀町2丁目1番61号  
クイン21 K10フア-内 電話(06)846-1261  
FAX(06)849-0361

氏名 仲里士 (5214) 青山 旗



5. 補正命令の日付

自 命 (審査請求と同時)

6. 補正の対象

明細書および請求の範囲

(別紙) 補正した請求の範囲

1. (a) ミノキシジル;

(b) ミノキシジルを溶解できる溶媒;

(c) 非水性溶媒; および

(d) 内薬剤を溶解してのミノキシジルの移動を促進するミノキシジルを溶解できる該溶媒および該溶媒を溶解の中間の極性を有する共通媒となりなるヒト皮膚とはほとんど同じ極性を有する非水性で皮膚を剥離しない高分子毛髪成長組成物。

2. ミノキシジルを溶解できる該溶媒がプロピレンジコールであり、該溶媒がオレイルアルコールおよびイソブリューバーツの混合物であって、該非水性共通媒は揮発性シリコン油である請求項1記載の組成物。

3. 1~2.5%v/vミノキシジル、1.2~2.5%v/vプロピレンジコール、6~20%v/vオレイルアルコール、および1.5~2.7%v/vインソプロパノールよりなる請求項3記載の組成物。

4. 請求の、共通媒および非水性溶媒の対象量が以下のもの (k/v/v) である  
請求項3記載の組成物。

プロピレン グリコール	オレイル アルコール	イソプロ パノール	シリコーン
2.5	1.5	2.7	3.3
または、1.5	7.5	2.5	5.2.3
1.2	6	2.5	5.7

5. 請求の、共通媒および非水性溶媒の対象量が以下のもの (k/v/v) である  
請求項3記載の組成物。

平成 6.2.18 発行

プロピレン	オレイン	シリコーン油	界面活性剤
グリコール	アルコール		
2.5	2.5	5.0	0
2.0	3.0	5.0	0
2.0	2.0	6.0	0
2.0	2.5	5.5	0
2.2.5	2.2.5	5.5	0
1.5	2.5	6.0	0
3.0	2.0	5.0	0
2.5	1.5	6.0	0
2.5	2.0	5.5	0
1.5	3.0	4.5	1.0
1.2.5	2.5	5.7.5	5
またば、2.5	1.0	6.5	0
1.5	7.5	7.7.5	0